

# Diastereo- and Enantioselective Synthesis of -Amino Cyclic Ethers via the Intramolecular Reaction of Allylstannane with Imine

著者	朴 正烈
号	42
学位授与番号	1707
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/38661">http://hdl.handle.net/10097/38661</a>

氏名・(本籍)	PARK, JUNG YOUL 朴 正 烈
学位の種類	博士(理学)
学位記番号	理博第1707号
学位授与年月日	平成11年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科, 専攻	東北大学大学院理学研究科(博士課程)化学専攻
学位論文題目	Diastereo- and Enantioselective Synthesis of $\beta$ -Amino Cyclic Ethers via the Intramolecular Reaction of Allylstannane with Imine (アリルスタンナンとイミンの分子内反応を用いた $\beta$ -アミノ環状エーテル不斉合成)
論文審査委員	(主査) 教授 山本 嘉則 教授 宮士 勉, 甲 國 信 講師 門田 功

## 論文目次

### Introduction

### Chapter 1. Intramolecular Reaction of $\gamma$ -Alkoxyallylstannane with Imine

### Chapter 2. Intramolecular Reaction of $\gamma$ -Alkoxyallylstannane with Hydrazone

### Chapter 3. Asymmetric Synthesis of $\beta$ -Amino Cyclic Ethers via the Intramolecular Reaction of $\gamma$ -Alkoxyallylstannane with Chiral Imine

### Chapter 4. Asymmetric Synthesis of $\beta$ -Amino Cyclic Ethers via the Intramolecular Reaction of $\gamma$ -Alkoxyallylstannane with Imine

## 論文内容要旨

### 序論

イミンの不斉アリル化反応は有機合成において未だにその研究が重要視されている一つの課題である。それは含窒素生理活性天然物などの合成的な面において有用な方法を導いてくれるからである。光学活性なアミンとアルデヒドからできるキラル補助基を有するイミンへのアリルメタル化合物のジアステレオ選択的付加反応はキラルなホモアリルアミンを合成する効果的な方法として数多く報告されている。最近、触媒量の試薬(有機リチウム, パラジウム)を用いたイミンへのジアステレオ選択的付加反応はすでにいくつか発表されている。その反面、触媒量のキラルなルイス酸を用いたイミンの不斉アリル化反応の例は極めて少ない。おそらく、多くのルイス酸は基質あるいは生成物の窒素原子により、非活性化されるか壊れてしまう。そして、反応が進行するためには、窒素原子によってルイス酸がトラップされるので当量以上のルイス酸を必要とする。以前、海洋性天然物の基本骨格である環状エーテルの合成法として開発された $\gamma$ -アルコキシアリルスタンナンとアルデヒドの分子内縮合反応が報告された。イ

ミンの分子内アリル化反応はアルカロイドのような窒素を含む化合物の合成において有用な方法であることからアルデヒドの酸素を窒素に変え、 $\beta$ -アミノ環状エーテルのジアステレオ及びエナンチオ選択的合成を試みた。

第一章では $\gamma$ -アルコキシアリルスタンナンとイミンの分子内反応で $\beta$ -アミノテトラヒドロピラン誘導体のジアステレオ選択的合成を行った (non-chiral approach)。第二章では $\gamma$ -アルコキシアリルスタンナンとヒドラゾンの分子内反応で $\beta$ -アミノテトラヒドロピラン及びフラン誘導体のジアステレオ選択的合成を行った (non-chiral approach)。第三章では $\gamma$ -アルコキシアリルスタンナンとキラル補助基を有するイミンとの分子内反応で $\beta$ -アミノ環状エーテルの不斉合成を行った (chiral auxiliary approach)。第四章ではキラルなルイス酸の存在下で $\gamma$ -アルコキシアリルスタンナンとイミンの分子内反応で $\beta$ -アミノ環状エーテルの不斉合成を行った (reagent controlled approach)。

## 第一章

$\gamma$ -アルコキシアリルスタンナンとアルデヒドの分子内縮合反応で、式1に示すようにルイス酸及びプロトン酸の存在下、高選択的に環状エーテルを合成することが知られている。式2に示すようにアルデヒドの酸素を窒素に変えた基質、 $\gamma$ -アルコキシアリルスタンナン-イミンの分子内反応でルイス酸の $\text{TiCl}_4(\text{OiPr})_2$ を用いることにより、トランス体の $\beta$ -アミノテトラヒドロピラン誘導体を高選択的、かつ、高収率で得ることに成功した。シス体はNMR測定で検出されなかった。ここで用いた基質のaldimineはシリカゲルカラムで簡単に分解してしまう問題点があった。

## 第二章

まず、第一章で用いた基質の問題点を解決するために様々なアミン類を用いて試みたところ、ヒドラゾンの場合はシリカゲルカラムで安定であることが分かった。式3に示すように $\gamma$ -アルコキシアリルスタンナンとトシルヒドラゾンの分子内反応で様々なルイス酸あるいはプロトン酸を用いることにより、トランス体の $\beta$ -アミノテトラヒドロピラン誘導体を高選択的、かつ、高収率で得ることに成功した。シス体はNMR測定で検出されなかった。 $\gamma$ -アルコキシアリルスタンナンとジベニルヒドラゾンの場合においてもほぼトランス体のみが高収率で得られた。50 mol%の $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ を用いた場合もトランス体のみが高収率で得られた。高選択性についてはスキム1に示すように、Bのような遷移状態では窒素上の部分とスタンナン部分との立体反発が生じ、熱力学的に安定なAのような遷移状態が優先され、トランス体が得られる。この分子内反応を利用することにより、トランス体の $\beta$ -アミノテトラヒドロフラン誘導体も高選択的、かつ、高収率で得ることに成功した。

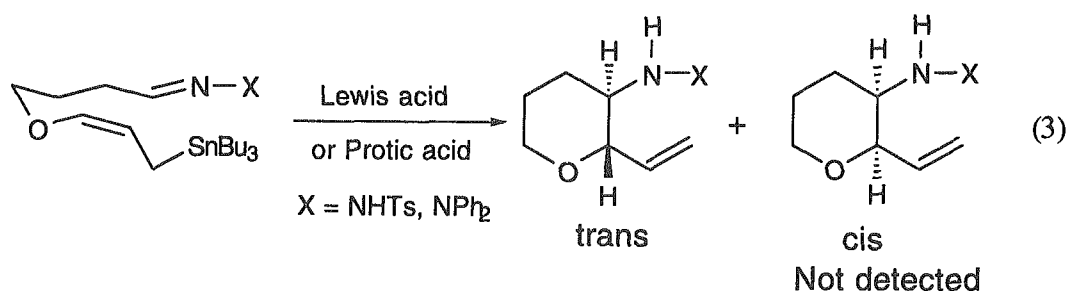
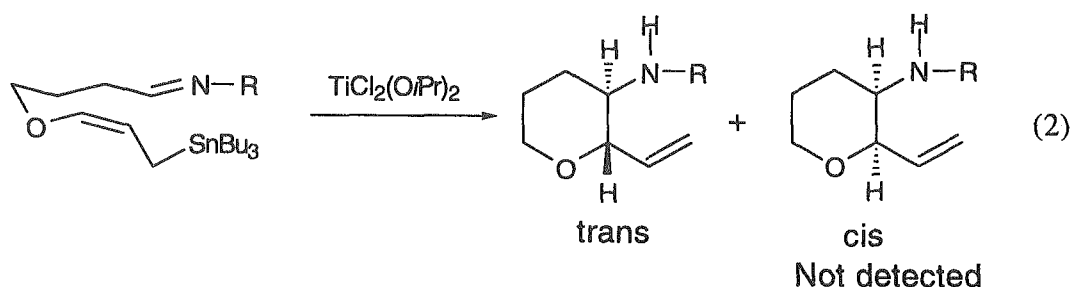
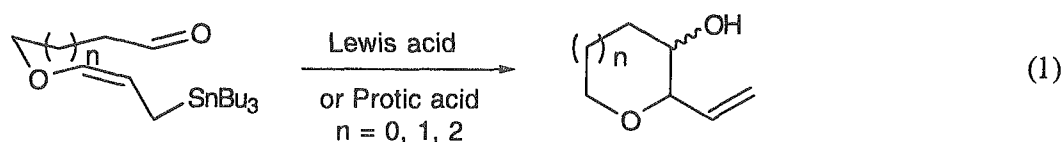
## 第三章

イミンの不斉アリル化反応はキラルアミン誘導体の効果的な合成法の一つとして重要である。しかしながら、分子間での不斉アリル化反応はすでに研究されているが、分子内での研究は今まで報告されることがない。そこで、式4に示すように $\gamma$ -アルコキシアリルスタンナンとキラル補助基を有するイミンとの分子内反応で様々なルイス酸あるいはプロトン酸を用いることにより、トランス体の $\beta$ -アミノテトラヒドロピラン誘導体を高選択的、かつ、高収率で得ることに成功した。得られたトランス体のdeは高い値であった。得られた生成物の絶対構造を決定するためにスキム2に示すようなキラルプール法でauthentic compoundを合成した。そして、生成物の絶対構造はauthentic compoundとのNMR chartの比較によって決定した。高選択性については第二章のスキム1に示したような同じ理屈により、説明が可能になる。イミンの炭素の位置で不斉が誘導されるのはCram modelによって説明が可能になる。範囲を広げ

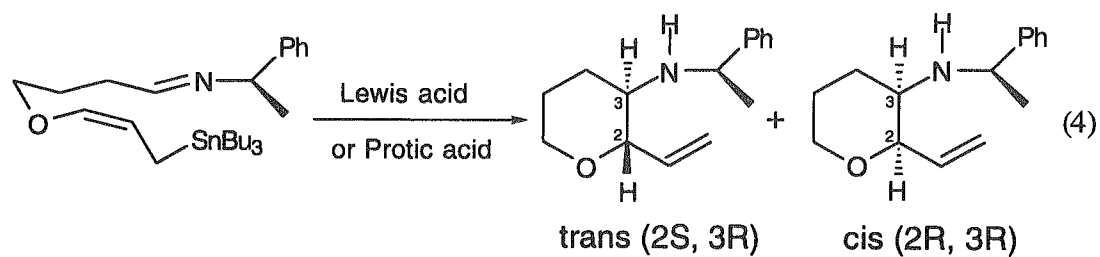
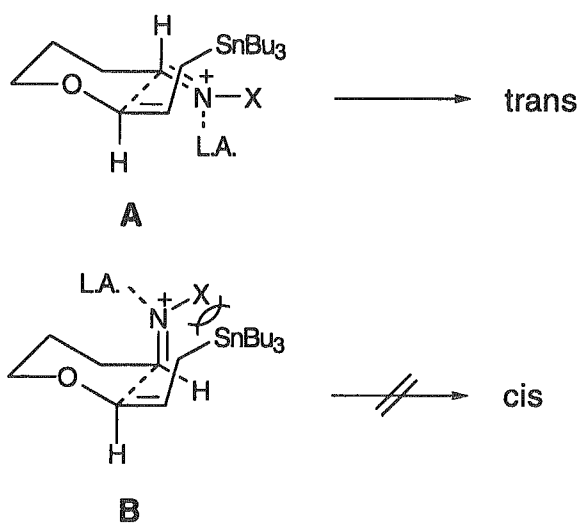
て $\beta$ -アミノテトラヒドロフラン誘導体及び7員環の環状エーテルの不斉環化反応を行ったところ、トランス体が高選択的、高収率で得られたが、deは低いものであることがわかった。

#### 第四章

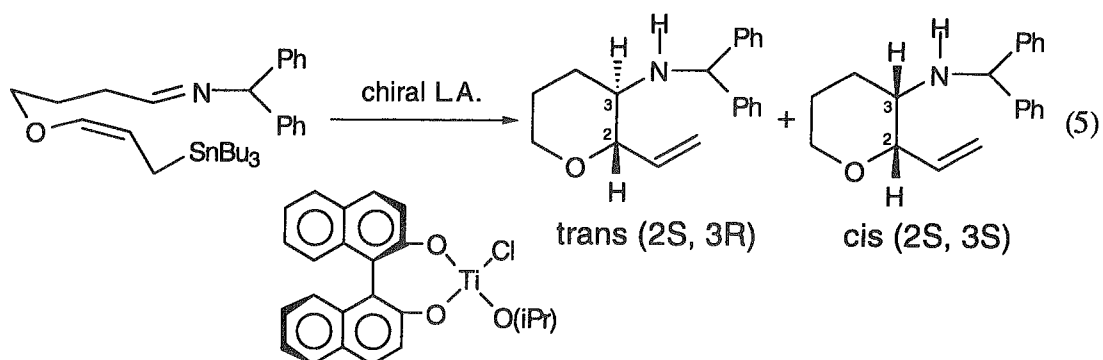
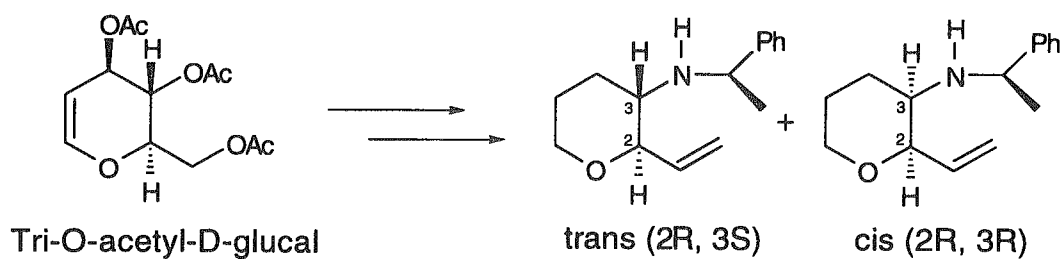
キラルなルイス酸を用いる不斉反応はキラルな化合物の合成において最も効果的な方法の一つである。もし、キラルなルイス酸触媒存在下、 $\gamma$ -アルコキシアリルスタンナンとイミンの縮合反応で不斉環化が達成できれば、不斉環化反応の合成的な面において有用な方法になると思われる。そこで、式5に示すように $\gamma$ -アルコキシアリルスタンナンとイミンの分子内反応でキラルなルイス酸を用いることにより、第3章の結果とは異なる結果として、シス体の $\beta$ -アミノテトラヒドロピラン誘導体を高エナンチオ選択的に得ることに成功した。シス体を得られる選択性はスキム3に示すような遷移状態が考えられる。用いたルイス酸は嵩高くて遷移状態Cのように二つのペニル基はルイス酸より離れる要になる。この際、ペニル基とスタンナン部分との立体反発を受け、不安定になる。その反面、遷移状態Dではたとえ炭素の2重結合がアクシャルになってもペニル基とスタンナン部分との立体反発は生じない。おそらく、ペニル基とスタンナン部分との立体反発による不安定性は炭素の2重結合がアクシャルになる時の不安定性よりも大きく作用すると思われる。高いエナンチオ選択性についてはスキム4に示すようである。もし、点線のように面の下からアリルスタンナンが来る場合は(2R, 3R)のエナンチオマが得られる訳で、実践のように面の上から来る場合は(2S, 3S)のエナンチオマが得られる。しかし、下からアリルスタンナンが来る場合はバイナプチルとの立体反発を受ける。したがって、(2S, 3S)のエナンチオマが優先的に得られる。置換基の効果を試した結果、高エナンチオ選択性で $\beta$ -アミノテトラヒドロピラン誘導体を得ることに成功した。



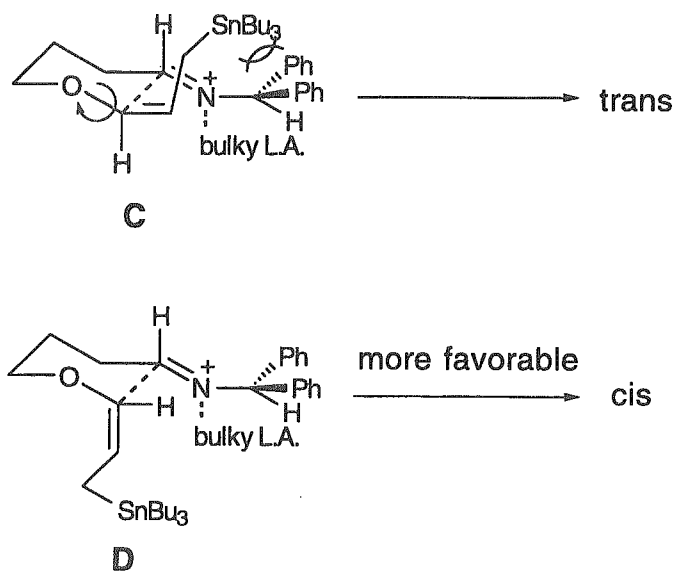
Scheme 1



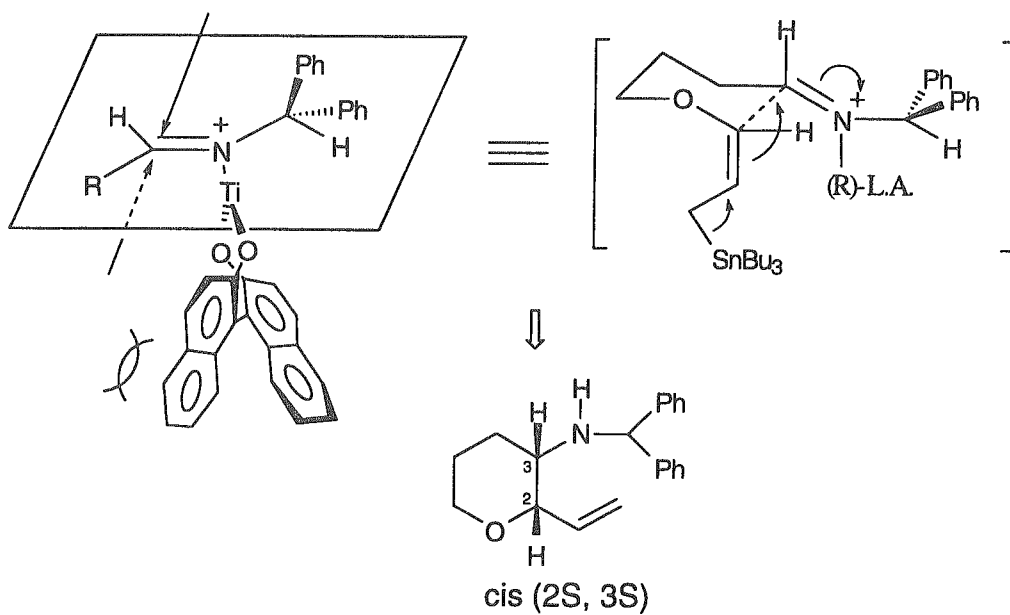
Scheme 2



Scheme 3



Scheme 4



## 論文審査の結果の要旨

イミンの不斉アリル化反応は含窒素生理活性天然物などの合成において重要である。しかしながら、触媒量の試薬を用いてイミンの不斉アリル化反応を行うことは大変難しいことであり、その反応の例は数少ない。本論文において著者は、当量のルイス酸及びプロトン酸の存在下、 $\gamma$ -アルコキシアリルスタンナンとイミンとの分子内反応で $\beta$ 位にアミノを持つ環状エーテルの高選択的合成を初めて見いだした。さらに、触媒量のキラルなルイス酸を用いることで $\beta$ 位にアミノを持つ環状エーテルの新規不斉合成法の開発に成功した。アリルスタンナンとイミンの分子内縮合反応を利用した環状エーテルの合成法を初めて見いだした訳である。

第一章では、当量のルイス酸存在下、 $\gamma$ -アルコキシアリルスタンナンとイミンとの分子内反応で $\beta$ 位にアミノを持つテトラヒドロピラン誘導体の高選択的合成に成功した。

第二章では、当量のルイス酸及びプロトン酸存在下、 $\gamma$ -アルコキシアリルスタンナンとヒドラゾンとの分子内反応で $\beta$ 位にアミノを持つテトラヒドロピラン及びフラン誘導体の高選択的合成に成功した。

第三章では、当量のルイス酸及びプロトン酸存在下、キラル補助基を有するイミンと $\gamma$ -アルコキシアリルスタンナンとの分子内反応で $\beta$ 位にアミノを持つテトラヒドロピラン及びフラン誘導体の不斉合成を初めて見いだした。そして、立体構造上形成されにくいと言われている7員環の環状エーテルの合成にも成功した。

第四章では、当量のキラルなルイス酸存在下、 $\gamma$ -アルコキシアリルスタンナンとイミンとの分子内反応で $\beta$ 位にアミノを持つテトラヒドロピラン誘導体の不斉合成に成功した。さらに、触媒量のキラルなルイス酸存在下でも不斉環化反応が進行することを見いだした。触媒量のキラルなルイス酸を用いたイミンの不斉アリル化反応では一般的に生成物のアミンによるルイス酸の活性の低下で反応が止まってしまう。しかし、ルイス酸性とその嵩高さの調節によって触媒量を用いた場合でも反応が進行することを見いだしている。

以上、本研究は有機合成化学、有機金属化学の分野だけでなく、広く天然物有機化学に画期的な貢献をするもので、著者が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。したがって、朴正烈提出の論文は、博士（理学）の学位論文として合格と認める。